

Aus der Inneren Abteilung der Krankenanstalt Magdeburg-Sudenburg. (Oberarzt: Dr. Schreiber.)

Die Giftwirkung arteigener Eiweißstoffe.¹⁾

Von Dr. A. Stühmer, Sekundärarzt.

Ueber die Giftwirkung arteigener und körpereigener Eiweißstoffe sind gerade in letzter Zeit von mehreren Autoren Untersuchungen veröffentlicht worden. So konnten Bianchi, Dold und Roger aus allen möglichen Organen durch einfache Extraktion mit physiologischer Kochsalzlösung akut tödende Gifte gewinnen. Dold und Ogata stellten fest, daß diese Extraktgifte thermolabil seien und daß man mit artgleichem frischen Serum Entgiftung herbeiführen könne. Weitere Untersuchungen darüber liegen vor von Busson, Ascoli und Izar.

Wir prüften die Angaben aller dieser Autoren, die in mancher Beziehung widersprechend waren, in letzter Zeit nach. Auf die Ergebnisse unserer Untersuchungen, welche im übrigen von Herrn Dr. Haren demnächst in einer Dissertation ausführlich mitgeteilt werden, kann ich hier nur kurz eingehen.

Uebereinstimmend mit Busson und Dold fanden wir außerordentliche Schwankungen in der Giftigkeit der einzelnen Organe untereinander und eine große Verschiedenheit der Giftwirkung in den verschiedenen Versuchsreihen, offenbar herrührend von individuellen Schwankungen im körperlichen Zustand der organspendenden Tiere. Busson hebt hervor, daß die Organextrakte älterer, ausgewachsener Tiere durchweg giftiger seien, als die von jungen (Meerschweinchen). Nach unseren Resultaten jedoch müssen noch andere Faktoren für die Stärke der Giftwirkung ausschlaggebend sein, da wir immer annähernd gleich schwere Kaninchen als Organspender verwendeten und trotzdem erhebliche Schwankungen sahen. Am auffallendsten waren die Differenzen im Giftigkeitsgrad der Leberextrakte. 2 ccm pro Kilogramm waren zuweilen akut tödlich, während unter Umständen von einem anderen Leberextrakt bis zu 12 ccm pro Kilogramm glatt vertragen wurden. Es scheint das darauf hinzuweisen, daß gerade bei der Leber der Ernährungszustand eine ausschlaggebende Rolle spielt, eine Auffassung, welche auch durch die von Busson mitgeteilte erhöhte Giftigkeit der Organextrakte von Hungertieren gestützt wird. Wesentlich konstantere Verhältnisse fanden wir bei anderen Organen, nämlich Lunge, Herz, Milz und Niere, deren Toxizität durchweg erheblich höher war als die der Leberextrakte. Am meisten toxisch erwies sich uns der Nierenextrakt, der in einem Falle bereits in der Dosis von 0,125 ccm pro Kilogramm sofort tötete. (Wir geben zur Extraktion je 1,0 g Organ mit 2,0 ccm Kochsalzlösung zusammen.) Die Entgiftung durch Zusatz von frischem Serum konnten wir ebenfalls bestätigen. Wir glauben daher, daß die von Ascoli und Izar mitgeteilte Giftwirkung eines Gemisches von arteigenem Organextrakt in an sich nicht toxischer Dosis mit frischem arteigenen Blutserum auf einem Versuchsfehler beruht. Wie ich weiter unten näher ausführen werde, muß man bei der Verwendung solchen Serums vorsichtig sein, da ja bekanntlich schon kleine Mengen davon genügen können, um durch Fibrinfermentwirkung den sofortigen Tod des Tieres herbeizuführen.

Mit dieser Auffassung der Ascolischen Ergebnisse würde die von ihm mitgeteilte Aufhebung der Giftwirkung durch ½ stündiges Erhitzen auf 56° übereinstimmen. Was

¹⁾ Vortrag auf der 84. Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte in Münster.

nun die Ursache des plötzlichen Todes der an Organextraktvergiftung gestorbenen Tiere betrifft, so scheint uns bei sofortigen Todesfällen die Ansicht Dolds zutreffend zu sein, der einer plötzlichen Blutgerinnung mit Thrombosierung der Lungenarterien die Schuld beimißt. Durch vorherige Einspritzung von 1 mg Hirudin (Sachse, Leipzig) pro 75 g Tier konnten wir die dreifach tödliche Nierenextrakt-dosis für das Tier unschädlich machen. Schwieriger zu erklären scheinen mir dagegen die nach einigen Stunden, Tagen bis zum zehnten Tage eintretenden Todesfälle. Eine Blutgerinnung kann jedenfalls in diesen Fällen wohl kaum angeschuldigt werden, und es wäre die Frage, ob nicht hierbei spezifische Anti-Eiweiß-Reaktionen eine Rolle spielen. Allerdings ist zuzugeben, daß eine bakterielle Infektion solche Spät-tode herbeiführen kann, obwohl der pathologisch-anatomische Befund in keinem Falle dies bewiesen hat. Im übrigen war pathologisch-anatomisch auch an den akut eingegangenen Tieren kaum etwas nachweisbar. Das rechte sowohl wie das linke Herz waren schlaff, das rechte stets mit flüssigem Blute prall gefüllt. Thrombosen der Lungenarterien in ihren größeren Ästen konnten wir nicht nachweisen, was aber den thrombotischen Verschluß der kleinsten Lungengefäße nicht ausschließt.

Diese primäre Giftigkeit fanden wir auf Kochsalzextrakte beschränkt. Wir konnten in zahlreichen Parallelversuchen beim gleichen Organ weder mit Alkohol, noch mit Azeton Giftstoffe extrahieren. Auch Versuche mit Chloroform und Aether waren erfolglos.

Unsere Versuche, entsprechend dem Vorgehen von Hertle und Pfeiffer (Meerschweincheniere) und v. Dungern und Hirschfeld (Kaninchenhoden) Anaphylaxie mit solchen Organextrakten hervorzurufen, haben bisher sichere Resultate noch nicht ergeben.

Wir dehnten unsere Versuche in der Folge auf die Bestandteile des körper- und arteigenen Blutes aus und versuchten da folgende Fragen zu entscheiden:

1. Kommt den einzelnen Bestandteilen des Blutes irgendeine Giftwirkung auf den art- und körpereigenen Organismus zu?
2. Besitzt der Organismus die Fähigkeit, auf Eiweißstoffe, die aus seinem eigenen Blute stammen, mit typischen Immunitätserscheinungen zu reagieren?

Die Literatur der letzten Zeit bringt darüber mannigfache Angaben. Hauptsächlich waren es die bei Transfusionen defibrinierten Blutes gelegentlich beobachteten bedrohlichen Erscheinungen, die Werner Schultz, Doerr und Moldovan und andere veranlaßten, diese bis dahin wenig studierten Verhältnisse näher zu untersuchen. Alle diese Autoren verwendeten bei ihren Versuchen einfach durch Schütteln defibriniertes Blut, ohne die einzelnen Bestandteile gesondert zu untersuchen. Nur Moldovan teilt mit, daß er sowohl die abzentrifugierten Blutkörperchen wie auch das Serum in ganz frischem Zustand akut toxisch gefunden habe. Ältere Untersuchungen fand ich in der französischen Literatur schon der Jahre 1903 und 1904, vor allem bei Batelli und Mioni. Batelli untersuchte die Wirkung der intravenösen Zufuhr von Blutbestandteilen auf Tiere, die gegen die betreffende Blutart immunisiert waren. Er injizierte einerseits die koagulierten Stromata und andererseits die gelösten Substanzen der gewaschenen roten Blutkörperchen. Die ersteren töteten vorbehandelte Tiere sofort durch Konglutination und Verstopfung der feinsten Äste der A. pulmonalis. Er dehnte seine Untersuchungen auch auf artgleiche Blutkörperchen aus und konnte mit 3 ccm in H₂O gelöster roter Blutkörperchen vom Kaninchen pro Kilogramm ein Kaninchen nicht töten. Dold und Ogata konnten aus roten und weißen Blutkörperchen erheblichere Gifte nicht extrahieren, dagegen wirkten die Trümmer der arteigenen Erythrozyten und Leukozyten bei intravenöser Injektion giftig. Eingehender mit der Frage beschäftigte sich Kapsenberg. Er suchte die Giftwirkung zerfallener Blutkörperchen durch intravenöse Injektion von großen Mengen Aqua destillata zu erreichen. Eine direkte Toxizität der Blutkörperchen konnte er auf diese Weise nicht nachweisen, während ihm dies bei Leber- und Nierensubstanz ohne weiteres gelang. Er konnte auch Autozytoxine beim Kaninchen nicht erzeugen und anaphylaktische Erscheinungen blieben bei wiederholten Injektionen von Aqua destillata aus. Er verlor nur ein Kaninchen bei diesen Versuchen, das innerhalb 15 Tagen vier Injektionen von Aqua destillata erhalten hatte. Das Tier starb in der Nacht nach der letzten Injektion, und Kapsenberg läßt die Frage offen, ob der Tod der Anaphylaxie gegen arteigene gelöste

Blutkörperchen zuzuschreiben sei. Schittenhelm und Weichardt stellten Versuche über die Giftigkeit des Globins an und fanden hierbei keinen Unterschied zwischen arteigenem und artfremdem Globin. Sie ziehen die Möglichkeit in Betracht, daß diese Giftwirkung des Globins jene bedrohlichen Erscheinungen mit veranlassen könnte, welche bei Transfusionen oder bei Einverleibung defibrinierten Blutes schon bei erstmaliger Injektion, besonders aber bei Reinjektionen beobachtet worden sind. Ferner gehören hierher die Beobachtungen von Freund, der nachweisen konnte, daß man mit körpereigenen Blutplättchen aus Citratblut Fieber hervorrufen kann.

Unsere eigenen Versuche erstreckten sich zunächst auf die Toxizität von arteigenen, in Wasser gelösten Blutkörperchen. (Tabelle 1.) Wir konnten feststellen, daß die sauber gewaschenen

Tabelle 1.

Toxizität von Kaninchen-Blutkörperchen in H₂O gelöst.

	Gewicht g	Ges.-Menge	p. kg	Erscheinungen
K. 151	1730	17,3	10,0	† unmittelbar p. inj.
" 27	1650	15,0	9,3	† 3 Stunden
" 152	1720	15,0	8,8	† 1 1/2 Stunden
" 94	1100	9,0	8,1	† 24 Stunden
" 63	2450	20,0	8,0	lebt
" 122	1000	6,0	6,0	lebt
" 111	1470	8,4	6,0	lebt

Blutkörperchen von etwa 6 ccm Kaninchenblut, in destilliertem Wasser gelöst, von Kaninchen intravenös in der Regel vertragen wurden. Bei Steigerung der Dosis über 8,0 trat in der Regel entweder sofort oder in Verlauf der ersten 24 Stunden der Tod ein. Die wiederholte Injektion von derartig gelösten Blutkörperchen (Tabelle 2) machte nun die Tiere deutlich ana-

Tabelle 2.

Sensibilisierung intravenös.

K. 91	9. VI.	1500	5,0	K.-Blutk. in H ₂ O gel.	17. VI.	1540	5,0 idem	† 2 Std. nach Injektion, Krämpfe.
K. 92	9. VI.	1650	5,0	K.-Blutk. in NaCl aufgeschwemmt.	17. VI.	1660	5,0 idem	ohne Erscheinung gut vertragen.

Kaninchen-Blutkörperchen in H₂O gelöst.
intravenös

	Gewicht g	17. VII.	19. VII.	25. VII.	27. VII.	Erscheinungen
			p. kg			
K. 126	1070	6,0	3,0	3,0	3,0	† unmittelbar p. inj. Krämpfe
" 123	1750	6,0	3,0	3,0	3,0	† 1 Stunde. Temp.-Sturz bis 34°
" 119	1770	6,0	3,0	3,0	3,0	vorübergehend Krämpfe, lebt. Temp.-Sturz bis 36°

phylaktisch. Wie aus der Zusammenstellung hervorgeht, konnten wir Kaninchen durch einmalige, sicherer noch durch wiederholte K-Blutk. in H₂O-Injektionen gegenüber einer eben solchen Injektion am zehnten Tage sensibilisieren. Eine Immunität bei regelmäßig wiederholten Injektionen trat nicht ein. Die vierte Injektion am zehnten Tage tötete die Tiere sofort. Die Tiere starben fast ausnahmslos unmittelbar oder wenige Stunden nach der Reinjektion, zum Teil unter Krämpfen.

Subkutan gelang die Sensibilisierung ebenfalls sicher bei Kaninchen und Meerschweinchen. (Tabelle 3.)

Tabelle 3.

Sensibilisierung subkutan.

	Gewicht g	Datum	I. Injektion	Datum	II. Injektion	Erscheinungen
			subkutan		intravenös	
K. 72	1400	8. VII.	12,5 K.-Blutk. in H ₂ O gelöst	18. VII.	3,0 K.-Blutk. in H ₂ O gelöst	Temp.-Sturz bei 34,0 n. 20 Std. munter.
M. 1	300	23. VII.	10,0 M.-Blutk. in H ₂ O gelöst	3. VIII.	1,0 M.-Blutk. in H ₂ O gelöst	Temp.-Sturz bis 27,0
M. 2	330	23. VII.	10,0 do.	3. VIII.	1,0 do.	† 3 Std. Krämpfe. Temp.-Sturz bis 27,0

Weitere Versuche, durch Destruktion des Blutes im Tierkörper typisch anaphylaktische Erscheinungen hervorzurufen, fielen ebenfalls positiv aus. Aus Tabelle 4 geht hervor, daß die

Tabelle 4.

Lösung im Tierkörper. 1. Natrium oleinicum.

	Gewicht g	Dat.	I. Einspritzung	p. kg	Dat.	II. Einsp.	Erscheinungen
K. 74	1700	30. IV.	17,0 Lösg. 2:100	0,2	9. V.	ebenso	† während der Inj. unter Krämpfen.
" 89	1650	8. VI.	16,5 " 2:100	0,2	15. VI.	"	Starke Dyspnoe, Temp.-Sturz 38,3—35,0.
" 86	1500	8. VI.	15,0 " 1:100	0,1	15. VI.	"	Starke Dyspnoe, Temp.-Sturz 37,6—39,8, allmählich erholt.
" 87	1300	8. VI.	13,0 " 1:100	0,1	15. VI.	"	wie 86.

einmalige Injektion von 0,2 Natrium oleinicum in 2% Lösung pro Kilogramm soviel Blutkörperchen des Versuchstieres zur Auflösung bringt, daß das Tier bei der am zehnten Tag folgenden Reinjektion einen deutlichen anaphylaktischen Shock zeigt. Bei kleinerer Dosis (0,1) genügt diese Sensibilisierung nicht. Die von Kapsenberg versuchte Sensibilisierung durch einfache Injektion von Aqua destillata ergab uns nicht das gewünschte Resultat, d. h. wir konnten durch eine einmalige Injektion von Aqua destillata das Tier gegen die Reinjektion nach zehntägigen Intervallen ebenfalls mit Aqua destillata nicht sensibilisieren. (Tabelle 5.)

Tabelle 5.

Lösung im Tierkörper. 2. Aqua destillata.

	Gew.	Dat.	I. Inj.	Dat.	II. Inj.	Er-schein.	Dat.	III. Inj.	Erscheinungen
K. 37	1450	13. VI.	30,0 Aq. dest.	22. VI.	30,0 Aq. dest.	o. B.	11. VII.	5,0 K.-Blutk. i. H ₂ O gel.	Krämpfe, Temp.-Sturz v. 39,1 bis 35,5; lebt.
" 35	1850	13. VI.	30,0 Aq. dest.	22. VI.	30,0 Aq. dest.	o. B.	11. VII.	2,5 K.-Blutk. i. H ₂ O gel.	† 1 1/2 Stunden.

Die so vorbehandelten Tiere erwiesen sich jedoch als anaphylaktisch gegenüber einer späteren Injektion mit K-Blutk. in H₂O.

Aus allen diesen Versuchen geht hervor, daß der Tierkörper bei Zerfall körpereigener oder bei parenteraler Zufuhr gelöster arteigener Blutkörperchen spezifische Antikörper bildet, die bei später erneuter Zufuhr von gelösten Blutkörperchen mit diesen hochgradig toxische Stoffe zu bilden imstande sind.

Was nun die Giftwirkung des Blutserums allein betrifft, so mußte dabei in Betracht gezogen werden, daß nach den Untersuchungen von Moldovan das ganz frische Serum des defibrinierten Blutes infolge seines Gehaltes an Fibrinfragmenten unter Umständen bereits in kleineren Mengen intravenös akut tödend wirken kann. Wir fanden diese Eigenschaft übereinstimmend mit den früheren Untersuchern außerordentlich labil. In einem Falle konnten wir bereits 25 Minuten nach der Blutentnahme 3 ccm pro Kilogramm ohne dauernde Schädigung einspritzen. Älteres Serum erwies sich daher als so gut wie ungiftig. Es wurde aktiv wie inaktiv in Dosen bis zu 15 ccm pro Kilogramm glatt vertragen.

Anaphylaktische Reaktion konnten wir bei Reinjektion mit Blutserum nicht erzielen.

Nur kurz will ich noch auf Versuche eingehen, in denen wir die Frage zu beantworten suchten, ob vielleicht durch Vereinigung von Serum mit gelösten Blutkörperchen irgend eine Giftwirkung zustande käme. Ausführlich werde ich über diese Versuche, die außerordentlich verwickelte Verhältnisse zeigten, an anderer Stelle berichten.

Bringt man an sich nicht toxische Mengen von altem, aber aktivem Serum mit gelösten Blutkörperchen zusammen, so tötet das Gemisch das Tier mit einiger Regelmäßigkeit innerhalb der ersten zwei Stunden. Man kann dabei quantitativ ziemlich erheblich variieren. Die vorhergehende Inaktivierung des Serums eine halbe Stunde bei 55° schien diese Giftwirkung zuweilen aufzuheben, in den meisten Fällen herabzusetzen.

Es verdient hervorgehoben zu werden, daß sich Differenzen zu ergeben scheinen zwischen arteriellem und venösem Blut. Wenigstens konnten wir bei arteriellem Blut nach der 3/4stündigen Inaktivierung wieder akut tödende Gifte erhalten, was uns bisher bei der gleichen Versuchsanordnung mit venösem Blute nicht gelang.

Im Gegensatz zu unseren Versuchen bei Organextraktvergiftung konnten wir mit Hirudin diese Giftwirkung art- und körpereigener Blutbestandteile nicht aufheben. Pathologisch-anatomisch wurden dementsprechend bei den Tieren Gerinnungen oder Thrombosen nicht nachgewiesen.

Wie also die Giftwirkung zustande kommt und welcher Art die giftigen Stoffe sind, müssen weitere Versuche aufklären. Auch über die Frage, ob das Komplement bei der Giftbildung eine ausschlaggebende Rolle spielt, ob das Globin der wesentlichste Faktor dabei ist etc., müssen fernere Untersuchungen Klarheit bringen.